

УДК: 616.33/34:576.8-053.3-08

ВОЗМОЖНОСТИ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Н.И. Хлебовец, М.П. Волкова, Г.В. Гук

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»

У 60 детей, страдающих хроническим хеликобактерным гастродуоденитом, изучена эффективность двух схем лечения НР (омепразол + кларитромицин + амоксициллин и омепразол + кларитромицин + метронидазол). Авторами показано преимущество схемы O+K+A.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, *H. Pylori*, дети, лечение.

The efficiency of two treatment regimens for HP (Omeprazolom + Clarythromycinum + Amoxicillinum and Omeprazolom + Clarythromycinum + Metronidazolom) has been investigated in 60 children suffering from chronic HP gastroduodenitis. The authors have demonstrated the advantages of the treatment regimen O+K+A.

Keywords: chronic gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, children, treatment.

Введение

Связь *Helicobacter pylori*-инфекции и развития гастродуоденальной патологии в настоящее время не вызывает сомнений у гастроэнтерологов [1, 2, 7, 8, 9]. По оценке D. Forman (1991) [6], до 75% случаев рака желудка в развитых странах и около 90% в развивающихся странах связано с инфекцией НР. В 1994 году Международное агентство по изучению рака отнесло НР-инфекцию к канцерогенам первого порядка. Частота выявления *Helicobacter pylori*-инфекции у детей 7-11 лет с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) превышает 50%, у старших детей – почти 80% [9]. Имеются сообщения о выявлении *Helicobacter pylori* (НР) у новорожденных с синдромом срыгивания, рвоты и с эрозивными процессами в антральном отделе желудка [1]. При поверхностных поражениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны НР обнаруживается у 36-81% детей, при деструктивно-язвенных изменениях в 90-100% случаев наблюдений. Инфицированность НР увеличивается прямо пропорционально возрасту детей и длительности заболевания [2, 7]. Бактерия может персистировать в организме человека до тех пор, пока не будет проведена эрадикационная терапия.

Эрадикация НР является основой терапии заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), ассоциированных с данной инфекцией. В соответствии с современными положениями, лечение НР-инфекции должно быть экономически доступным для больного, хорошо переноситься, обеспечивая достаточно высокую частоту эрадикации НР (не менее 80%) [4, 5, 6]. Длительность такой терапии должна составлять не менее 7 дней. Наиболее широко используется 3-компонентная схема, включающая ингибиторы протонной помпы (ИПП) и два антибиотика. Действие этих препаратов направлено как на снижение кислотообразующей функции желудка, так и на уничтожение НР на поверхности слизистой оболочки.

ИПП не обладают антихеликобактерной активностью, их действие направлено на повышение рН желудочного секрета. При этом вегетативные формы НР, существующие на поверхности слизистой оболочки антрального отдела желудка, защищающие себя от воздействия кислоты аммиачной оболочкой, в щелочных условиях погибают под действием образованного ими же аммиака. Происходит своеобразное «самоубийство» НР, т.е. бактерии, которые сохранились в фундальном отделе в виде кокков, становятся доступными воздействию антибиотиков. Таким образом, ИПП, не оказывая прямого влияния на НР, создают условия для воздействия на них антибио-

тиков [6, 10]. При использовании сочетания омепразола с макролидами (кларитромицин, рокситромицин) отмечается повышение биодоступности обеих групп препаратов, что увеличивает воздействие макролидных антибиотиков на НР. При комбинации ИПП с другими антибактериальными препаратами синергизма не наблюдается и именно поэтому наиболее эффективными и в то же время самыми короткими (до 7 дней) являются схемы лечения, включающие в свой состав ИПП и макролиды [6]. Опыт лечения хеликобактериоза показал, что достижение эрадикации НР становится все более трудной задачей, поскольку микроорганизм способен быстро мутировать и приобретать устойчивость к антибактериальным препаратам. В отличие от данных, полученных в Европе в 1996 году, где в среднем уровень первичной резистентности НР к кларитромицину среди детей составлял 30%, по данным Л.В. Кудряцевой, за период 1996-2003 гг. у детей так же, как и среди взрослых, штаммов НР, резистентных к этому антибактериальному препарату, выявлено не было [3]. Кроме того, было доказано, что резистентность НР к антибактериальным препаратам, входящим в состав схем антибактериальной терапии, имеет региональные особенности. Отсутствие резистентности к амоксициллину сохраняет значение в схемах эрадикации НР не только на сегодняшний день, но и в стратегическом отношении на продолжительную временную перспективу [11]. В 2005 году Маастрихтским консенсусом-3 приняты новые стандарты лечения больных с НР-ассоциированными кислотозависимыми заболеваниями. Согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по изучению НР, возможно увеличение курса эрадикационной терапии до 14-ти дней. Применение 7-дневных схем оправдано, если доказана их эффективность и рентабельность; не существует отдельных схем для проведения эрадикации у детей и подростков (лечение проводится как у взрослых, с расчетом суточных доз препаратов, исходя из массы тела).

В качестве терапии первой линии рекомендуется использовать тройные схемы на основе ингибитора протонной помпы и двух антибактериальных препаратов. Наиболее приемлемым вариантом тройной терапии первой линии является протокол, включающий омепразол (20 мг 2 раза в день) в сочетании с амоксициллином (1000 мг 2 раза в день) и кларитромицином (500 мг 2 раза в день) в течение 7-10 дней. В терапии первой линии возможна замена амоксициллина на метронидазол (500 мг 2 раза в день), если резистентность наиболее распространенных штаммов НР к метронидазолу не превышает 40%. В нашем регионе частота антибиотикорезистентности штам-

мов НР к метронидазолу колеблется, по данным литературы, от 26% до 36,5%. Указанные схемы подразумевают двукратный прием лекарственных средств, что очень удобно для пациентов. За счет использования ИПП быстро исчезают боли и диспепсические симптомы. Кроме того, выбор данных препаратов сделан на основе многолетнего наблюдения за эффективностью применения лекарственных средств у пациентов с язвенной болезнью 12-перстной кишки (ДПК) по двум критериям – соотношение цена-качество и переносимость пациентами [5].

Анализ применения данных комбинаций показал в целом их высокую эффективность как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Очевидно, что одной из наиболее приоритетных задач в гастроэнтерологии продолжают оставаться научное обоснование и внедрение в практику оптимальных схем эрадикации НР с учетом региональных особенностей.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 60 детей и подростков с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с НР-инфекцией. Возраст обследованных детей был от 12 до 17 лет. Мальчиков было 42, девочек – 18. Городских жителей было 18 (30%) детей, сельских – 42 (70%). Дети получали лечение на базе гастроэнтерологического отделения УЗ «ГОДКБ».

Наряду с выяснением жалоб, анамнеза заболевания, физикальным обследованием, лабораторным и ультразвуковым исследованием, всем пациентам проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией до лечения и через 4-6 недель после окончания эрадикационной терапии, фракционное исследование желудочной секреции. При проведении ЭГДС выраженность изменений в пищеводе, желудке, ДПК оценивали в зависимости от распространенности гиперемии слизистой оболочки (очаговая или диффузная), степени отека складок слизистой оболочки (пастозность или отек), наличия дефектов слизистой оболочки. Диагноз был верифицирован с помощью морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК. Наличие обсемененности НР слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка определяли с помощью быстрого уреазного теста.

Результаты и обсуждение

Анализ амнестических данных показал, что отягощенный аллергологический анамнез имели 23 (38,3%) пациента: у 6 (10%) отмечалась пищевая аллергия, у 15 (25%) – лекарственная, у одного (1,7%) – бронхиальная астма, у одного (1,7%) – поллиноз.

Из вредных привычек выявлены: курение у 21 (35%) детей и подростков, употребление алкоголя – у 5 (8,3%). Получали школьное питание лишь 10 (16,7%) больных. Наследственность по хроническому гастродуодениту была отягощена у 31 (51,7%) пациента, из них по одной линии – у 20 (33,3%), по обеим линиям – у 11 (18,3%). У 14 (23,3%) детей родственники страдали язвенной болезнью.

37 (61,7%) детей заболели в возрасте от 7 до 10 лет. Длительность болезни менее 1 года была у одного (1,7%) ребенка, 1 год – у 5 (8,3%), 3-5 лет – у 27 (45%) и более 5 лет – у 27 (45%) детей.

В процессе обследования у больных выявлены следующие сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей – у 30 (50%) детей, синдром раздраженного кишечника – у 7 (11,7%), 11 (18,3%) детей страдали вегето-сосудистой дистонией, у 8 (13,3%) отмечались головные боли напряжения, у 2 (3,3%) – эутиреоидный зоб I степени.

До начала лечения все пациенты жаловались на боли в животе ноющего характера, возникающие как до, так и после приема пищи, 50 детей (83,3%) – на тошноту, 36 (60%) – на отрыжку, 25 (41,7%) – на изжогу и 5 (8,3%) – на рвоту, снижение аппетита было у 54 (90%) детей. Болезненность при пальпации живота отмечалась практически у всех (97,1%) детей, наиболее часто в эпигастральной (88,3%) и пилородуоденальной (58,3%) областях.

По данным ЭГДС, у всех больных при поступлении были выявлены воспалительные изменения слизистой оболочки желудка и ДПК – отек, гиперемия, гиперсекреция разной степени выраженности. Дефекты СОЖ в виде единичных и множественных эрозий выявлены у 11 (18,3%) детей, в ДПК – у 20 (33,3%) больных, язва ДПК была у 6 (10%) детей. Нарушения моторики верхних отделов ЖКТ были представлены гастроэзофагеальным (ГЭР) 7 (11,7%) и дуоденогастральным (ДГР) 27 (45%) рефлюксами.

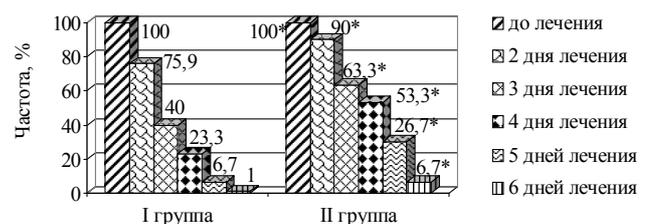
В зависимости от схем эрадикации НР, пациенты были разделены на две равные группы. По возрасту и длительности заболевания группы достоверно не различались. Так, средний возраст обследованных детей 1-й группы составил 14,9±2,9 лет, 2-й – 15,2±2,7 лет. Длительность заболевания до момента обследования равнялась в 1-й группе 3,4±2,7 года, во 2-й – 2,8±2,4 года.

По результатам проведенного клинического, эндоскопического и морфологического исследования у всех детей диагностированы хронический гастродуоденит, ассоциированный с НР. Эрозии слизистой оболочки желудка выявлены у 8 детей 1-й и у 3 – 2-й группы; эрозии ДПК – у 11 детей 1-й и у 9 – 2-й группы. Язвы ДПК выявлены у 4 детей 1-й и у 2 – 2-й группы.

1-я группа получала эрадикационную терапию, включающую омепразол, кларитромицин и амоксициллин (О+К+А); 2-я группа – омепразол, кларитромицин и метронидазол (О+К+М). Продолжительность лечения составила 7 дней. Дозы препаратов назначали в соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса-3.

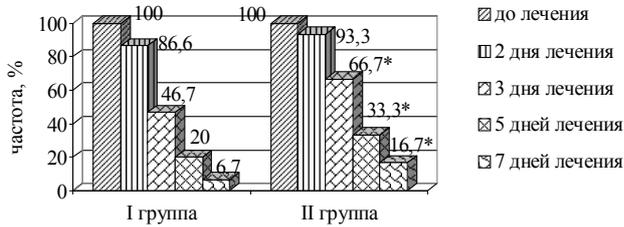
Оценку клинической эффективности полученного лечения проводили по следующим критериям: сроки купирования жалоб на боли в животе, тошноту, рвоту, изжогу, наличие болезненности при пальпации живота и эрадикацию НР в анамнезе через 6-8 недель после лечения. На фоне проводимой эрадикационной терапии клиническая переносимость препаратов была хорошая у всех больных, в обеих группах отмечалась положительная динамика основных клинических симптомов.

Однако в 1-й группе наблюдалось достоверно более быстрое купирование болевого синдрома (рис. 1). Уменьшение болевого синдрома в 1-й группе детей, получавших О+К+А, наступило в первые три дня у 18 (60%) детей, а во 2-й группе детей, получавших О+К+М – у 11 (36,6%) пациентов ($p < 0,001$). К пятому дню лечения боли в животе отмечались в 1-й группе лишь у 2 (6,7%) детей, во 2-й группе – у 8 (26,7%) детей ($p < 0,01$).



Примечание: * – разница достоверна
Рисунок 1 – Динамика частоты выявления болевого абдоминального синдрома у наблюдаемых больных на фоне эрадикационной терапии

Уменьшение диспептических проявлений также достоверно быстрее наступало в группе детей, получавших лечение по схеме О+К+А (рис. 2). К пятому дню лечения диспептические явления сохранились у 6 (20%) детей, получавших лечение О+К+А и у 10 (33,3%) детей, получавших схему О+К+М.



Примечание: * – разница достоверна
Рисунок 2 – Динамика частоты выявления диспептических явлений у наблюдаемых больных на фоне эрадикационной терапии

Уменьшение болезненности при пальпации живота отмечено в обеих группах с 4-5 дня.

Через 6-8 недель после завершения 7-дневной антихеликобактерной терапии в обеих группах произошло статистически достоверное снижение частоты ведущих клинических симптомов – более в животе и диспептических явлений (табл. 1), а также пальпаторной болезненности. Боли в животе после проведения эрадикационной терапии у всех детей отмечались статистически реже, чем до лечения. Однако у детей 2-й группы вдвое чаще сохранялись отрыжка (у 13,3% против 6,7% в 1-й группе), снижение аппетита (у 6,7% против 3,3%, соответственно), тошнота (у 16,7% против 13,3%) и рвота (у 3,3% против 0%).

По данным контрольной ФГДС (таблица 1), отек слизистой оболочки желудка после лечения чаще регистрировали во 2-й группе, чем в 1-й (16,7% и 10%, соответственно), равно как и диффузную гиперемию (10% и 6,7%, соответственно).

Выраженность воспалительных изменений слизистой оболочки ДПК (отек, гиперемия) также достоверно уменьшилась. В обеих группах имело место достоверное уменьшение числа детей с эрозиями слизистой оболочки ДПК. Через 6-8 недель после окончания эрадикационной терапии у всех пациентов отмечено рубцевание язвенных дефектов. Ни одна из схем терапии существенно не влияла на гиперемию слизистой оболочки ДПК.

Таблица 1 – Клинико-эндоскопические показатели у детей с хроническими НР-ассоциированными заболеваниями ВОПТ до и через 6-8 недель после завершения эрадикационной терапии

Клинико-эндоскопические признаки	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	До лечения	Через 6-8 нед. после лечения	До лечения	Через 6-8 нед. после лечения
Боли в животе	30 (100%)	10 (33,3%)	30 (100%)	10 (33,3%)
Отрыжка	20 (66,7%)	2 (6,7%)	16 (53,3%)	4 (13,3%)
Тошнота	26 (86,7%)	4 (13,3%)	24 (80%)	5 (16,7%)
Изжога	13 (43,3%)	2 (6,7%)	12 (40%)	3 (10%)
Рвота	4 (13,3%)	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Снижение аппетита	28 (93,3%)	1 (3,3%)	26 (86,7%)	2 (6,7%)
Гиперемия СО пищевода	4 (13,3%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)
Отек СОЖ	19 (63,3%)	3 (10%)	23 (76,7%)	5 (16,7%)
Очаговая гиперемия СОЖ	19 (63,3%)	29 (96,7%)	18 (60%)	27 (90%)
Диффузная гиперемия СОЖ	10 (33,3%)	2 (6,7%)	8 (26,7%)	3 (10%)
Эрозии СОЖ	8 (26,7%)	1 (3,3%)	3 (10%)	1 (3,3%)
ГЭР	4 (13,3%)	0 (0%)	3 (10%)	1 (3,3%)
ДПР	14 (46,7%)	8 (26,7%)	13 (43,3%)	7 (23,3%)
Отек сл-той оболочки ДПК	17 (56,7%)	5 (16,7%)	18 (60%)	6 (20%)
Гиперемия сл-той обол. ДПК	30 (100%)	27 (90%)	30 (100%)	28 (93,3%)
Эрозии сл-той оболочки ДПК	11 (36,7%)	3 (10%)	9 (30%)	2 (6,7%)
Язва ДПК	4 (13,3%)	0 (0%)	2 (6,7%)	0 (0%)

Для оценки эрадикации НР через 6-8 недель мы пользовались положением, разработанным Европейской группой по изучению НР (2005). Оказалось, что НР-негативный статус был подтвержден у 23 (76,6%) больных 1-й группы и 16 (53,3%) – 2-й группы (p < 0,05). Следует отметить, что ни в одной из групп обследованных не удалось преодолеть 80% порог эрадикации НР, рекомендованный Маастрихтским соглашением. Возможно, это обусловлено малой численностью детей в группах и требуются более масштабные клинические исследования. Примененная нами схема лечения рекомендована Маастрихтским консенсусом для использования в странах ЕС [11] и на сегодняшний день является одной из самых распространенных.

Заключение

Таким образом, проведенная работа позволила изучить эффективность схем эрадикационной терапии на основе препаратов омепразола в комбинации с двумя антибактериальными препаратами у детей с хроническими НР-ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности обеих схем лечения. Они позволяют добиться улучшения клинико-эндоскопических показателей, высокой частоты эрадикации НР. Тем не менее, схема О+К+А была более эффективной и может чаще использоваться в педиатрической практике. Невозможность преодолеть 80% порог эрадикации НР требует продолжать поиски более эффективных схем лечения.

Литература

1. Баранов, А.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков. – Вопр. совр. пед. – 2002. – № 1 (1). – С. 12-13.
2. Конорев, М.Р. Современные представления о хеликобактерной инфекции/ М.Р. Конорев, Л.М. Литвяков, Л.П. Титов. – Мед. новости, 1998. – №7. – С. 15-20.
3. Кудрявцева Л.В. Региональные генотипы и уровни резистентности к антибактериальным препаратам Helicobacter pylori: Автореф. Дисс. докт. мед. наук. – М., 2004. – 42с.
4. Маев, И.В. Ультоп как базисный препарат эффективной тройной терапии инфекции НР у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, М.М. Щекина – Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 4. – С. 81-85.
5. Пиманов С.И. Современные принципы антихеликобактериальной терапии у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом // Мед. новости, 2000. – №3. – С. 4-6.
6. Хавкин, А.И. Медикаментозная терапия язвенной болезни у детей / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева, Н.В. Дроздовская. – Лечащий врач. – 2006. – №4. – С. 26-30.
7. Хеликобактерная инфекция (хеликобактериоз): учебно-методическое пособие для врачей и студентов / А.В. Цыркунов, С.Э. Савицкий, О.Е. Кузнецов [и др.] – Гродно, УО «ГрГМУ», 2007. – 51с.
8. Щербаков, П.Л. Препараты висмута в детской гастроэнтерологии / П.Л. Щербаков, А.А. Нижевич, В.В. Кашников. – Лечащий врач. – 2007. – №6. – С. 55-57.
9. Щербаков, П.Л. Н. pylori: революция в гастроэнтерологии // Под ред. В.Г. Ивашкина [и др.] – М., 1999. – С. 14-20.
10. Щербаков, П.Л. Актуальные проблемы пилорического хеликобактериоза на современном этапе / П.Л. Щербаков, А.В. Мазурин. – Педиатрия. – 1997. – № 1. – С. 7-11.
11. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. // Gut. – 2005. – Vol. 41. – P. 8-13.
12. Forman D. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from prospective investigation // Brooklyn. Med. J., 1991. – Vol. 302. – P. 1302-1305.

Поступила 10.04.09